

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 7 月 13 日 (2006.7.13)

【公表番号】特表 2002-515427 (P2002-515427A)

【公表日】平成 14 年 5 月 28 日 (2002.5.28)

【出願番号】特願 2000-549233 (P2000-549233)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 0 1 N 37/28 (2006.01)

A 0 1 N 37/30 (2006.01)

A 0 1 N 43/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/4402 (2006.01)

A 6 1 K 31/4453 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

C 0 7 D 213/75 (2006.01)

C 0 7 D 277/20 (2006.01)

C 0 7 D 277/44 (2006.01)

C 0 7 D 295/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/167

A 0 1 N 37/28

A 0 1 N 37/30

A 0 1 N 43/40 1 0 1 P

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/4402

A 6 1 K 31/4453

A 6 1 P 31/04

C 0 7 D 213/75

C 0 7 D 277/44

C 0 7 D 295/18 Z

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 5 月 12 日 (2006.5.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

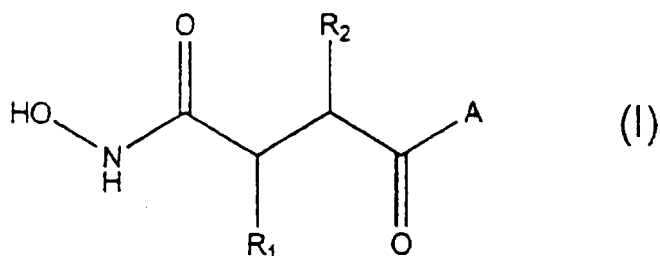
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) の化合物：

【化 1】



R_1 は水素、 C_1 - C_6 アルキル、1つまたはそれ以上のハロゲン原子、アミノ、ヒドロキシまたは C_1 - C_6 アルコキシで置換された C_1 - C_6 アルキルを表わし、

R_2 は基 R_{10} (X) $_n$ (ALK) $_m$ を表わし、

ここで、 R_{10} は、水素または C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル、シクロアルキル、アリール、もしくは複素環式基を表わし、これらの基は非置換であるかまたは、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_1 - C_6 アルキルチオ、アミノ、ハロ（フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む）、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOR^A$ 、 $-NHCOR^A$ 、 $-CONHR^A$ 、 $-NHR^A$ 、 $-NR^A R^B$ もしくは $-CONR^A R^B$ [ここで、 R^A および R^B は C_1 - C_6 アルキル基である]で置換されていてもよい、そして

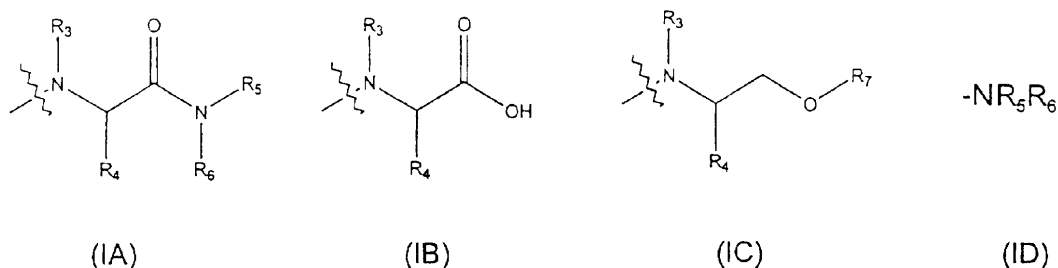
ALKは直鎖状または分枝鎖状の2価の C_1 - C_6 アルキレン、 C_2 - C_6 アルケニレンもしくは C_2 - C_6 アルキニレン基を表わし、一つまたはそれ以上の隣接していない NH、OもしくはSで中断されていてもよい；

Xは、NH、OまたはSを表わし、そして

mおよびnは独立して0または1であり；そして

Aは、(i)式(IA)、(IB)、(IC)または(ID)の基を表わし、

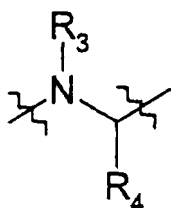
【化2】



式中、

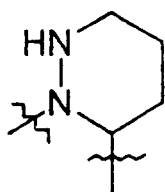
R_3 は水素原子または C_1 - C_6 アルキルを表わし、そして R_4 は天然もしくは非天然のアルファアミノ酸の側鎖を表わすか、または R_3 および R_4 は、それらがそれぞれ結合している窒素および炭素原子と一緒に、任意に置換されていてもよい5~8原子の飽和複素環を形成し、この環は任意に一つの炭素環または2番目の複素環に縮合していてもよい、但し、(IA)の式

【化3】



の部分 は 式

【化4】



の部分ではない、

R_5 および R_6 は、独立して、水素または任意に置換された $C_1 - C_8$ アルキル、シクロアルキル、アリール、アリール($C_1 - C_6$ アルキル)、複素環式基もしくは複素環($C_1 - C_6$ アルキル)を表わすか、あるいは R_5 および R_6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意に置換されていてもよい3～8原子の飽和複素環を形成し、この環は一つの炭素環もしくは2番目の複素環に縮合していてもよく、；そして

R_7 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、またはアシル基を表わす、

但し、(a) R_1 および R_3 が水素であり、 R_2 が水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、4-クロロフェニルメチル、4-ニトロフェニルメチルまたは4-アミノフェニルメチルであり、 R_3 が水素、メチル、イソプロピル、イソブチルまたはベンジルであるとき、 R_5 および R_6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意に置換されていてもよい3～8原子の飽和複素環を形成せず；そして(b) R_1 、 R_3 および R_6 が水素であり、 R_2 がn-ペンチルであり、 R_4 がイソプロピルであるとき、 R_5 は2-ピリジルでも2-チアゾリルでもなく；さらに(c) R_1 および R_3 が水素であり、 R_2 がn-ペンチルであり、 R_4 がメチルまたはイソプロピルであるとき、 R_5 および R_6 は共にエチルではない、

またはそれらの医薬的もしくは動物薬的に許容される塩を含む抗菌剤組成物。

【請求項2】 R_1 が水素または $C_1 - C_6$ アルキルを表わし； R_3 が水素または $C_1 - C_6$ アルキルを表わし； R_4 が天然もしくは非天然のアルファアミノ酸の側鎖を表わし； R_5 および R_6 が独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくはシクロアルキルを表わすか、または R_5 および R_6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意に置換されていてもよい3～8原子の飽和複素環を形成し；そして R_7 が水素またはアシル基である、請求項1に記載の抗菌剤組成物。

【請求項3】 R_1 が水素またはメチルである、請求項1又は2に記載の抗菌剤組成物。

【請求項4】 R_2 が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニルまたは $C_3 - C_6$ アルキニル；

フェニル環が任意に置換されていてもよいフェニル($C_1 - C_6$ アルキル)-、フェニル($C_3 - C_6$ アルケニル)-またはフェニル($C_3 - C_6$ アルキニル)-；

シクロアルキル環が任意に置換されていてもよいシクロアルキル($C_1 - C_6$ アルキル)-、シクロアルキル($C_3 - C_6$ アルケニル)-またはシクロアルキル($C_3 - C_6$ アルキニル)-；

複素環が任意に置換されていてもよい複素環($C_1 - C_6$ アルキル)-、複素環($C_3 - C_6$ アルケニル)-または複素環($C_3 - C_6$ アルキニル)-；

である、請求項1～3のいずれか1つに記載の抗菌剤組成物。

【請求項5】 R_2 がメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、2-メトキシエチル、プロプ-2-イン-1-イル、3-フェニルプロプ-2-イン-1-イル、3-(2-クロロフェニル)プロプ-2-イン-1-イル、ブト-2-イン-1-イル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、フェニルプロピル、4-クロロフェニルプロピル、4-メチルフェニルプロピルまたは4-メトキシフェニルプロピルである請求項3に記載の抗菌剤組成物。

【請求項6】 R_2 がn-ブチル、ベンジルまたはシクロペンチルメチルである請求項3に記載の抗菌剤組成物。

【請求項7】 R_3 が水素またはメチルである請求項1～6のいずれか1つに記載の

抗菌剤組成物。

【請求項 8】 R_4 が：

基 - $[Alk]_n R_9$ [ここで、 Alk は、1 つまたはそれ以上の -O- もしくは -S- 原子または -N(R_{12}) - 基 (式中、 R_{12} は水素原子または ($C_1 - C_6$) アルキル基である) により任意に中断されていてよい、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_2 - C_6$ アルケニル基であり、 n は 0 または 1 であり、 R_9 は任意に置換されていてよいシクロアルキルまたはシクロアルケニル基である] ; あるいは

フェニル環が式 - OCH_2COR_8 [ここで、 R_8 はヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、フェニル ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、(フェニル ($C_1 - C_6$ アルキル)) アミノである] で置換されたベンジル基 ; あるいは

非置換の、または複素環がハロ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、ホルミル、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、メルカプト、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$ アルキル)、メルカプト ($C_1 - C_6$ アルキル) もしくは $C_1 - C_6$ アルキルフェニルメチルでモノもしくはジ - 置換された、複素環 ($C_1 - C_6$ アルキル) 基 ; あるいは

基 - $CR_aR_bR_c$ [ここで、

R_a 、 R_b および R_c はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、フェニル ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルであるか ; あるいは

R_c は水素であり、 R_a および R_b は、独立してフェニルまたはピリジルのようなヘテロアリールであるか ; あるいは

R_c は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、フェニル ($C_1 - C_6$ アルキル) または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、そして R_a および R_b はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 8 員のシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員の複素環を形成するか ; あるいは

R_a 、 R_b および R_c は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 環式環 (例えばアダマンチル) を形成するか ; あるいは

R_a および R_b はそれぞれ独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、フェニル ($C_1 - C_6$ アルキル)、または R_c として以下に定義される水素以外の基であるか、あるいは R_a および R_b は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくは複素環を形成し、 R_c は水素、OH、SH、ハロゲン、CN、

CO_2H 、 $C_1 - C_4$ パーフルオロアルキル、 CH_2OH 、 $CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $O(C_2 - C_6$ アルケニル)、 $S(C_1 - C_6$ アルキル)、 $SO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $S(C_2 - C_6$ アルケニル)、 $SO(C_2 - C_6$ アルケニル)、 $-SO_2(C_2 - C_6$ アルケニル) または基 - $Q - W$ (ここで、 Q は結合手または O、S、SO もしくは SO_2 - を表わし、 W はフェニル、フェニルアルキル、($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルケニル、 $C_4 - C_8$ シクロアルケニルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基を表わし、この基 W はヒドロキシ、ハロゲン、CN、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $CONH(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 CHO 、 CH_2OH 、 $C_1 - C_4$ パーフルオロアルキル、 $O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $S(C_1 - C_6$ アルキル)、 $SO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 NO_2 、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $NHCO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルケニル、フェニルまたはベンジルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で任意に置換されていてよい]

である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の 抗菌剤組成物。

【請求項 9】 R_4 がフェニル、tert - ブチル、イソブチル、ベンジル、シクロヘキシルメチル、ピリジン - 3 - イルメチル、tert - ブトキシメチル、tert - ブチル、1 - ベン

ジルチオ 1 メチルエチル、1 メチルチオ 1 メチルエチル、または1 メルカプト 1 メチルエチルである、請求項 7 に記載の 抗菌剤組成物。

【請求項 1 0】 R_4 が tert - ブチルである請求項 7 に記載の 抗菌剤組成物。

【請求項 1 1】 R_5 および R_6 が独立して水素、メチル、エチルまたはシクロヘキシルである請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つに記載の 抗菌剤組成物。

【請求項 1 2】 R_5 および R_6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 ~ 8 員の、N 原子を介して結合し、かつ NR_{11} [ここで、 R_{11} は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ベンジル、アシルまたはアミノ保護基である]、O、S、SO または SO_2 を環の構成員として任意に含み、そして / または 1 つまたはそれ以上の炭素原子においてヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、オキシ、ケタール化されたオキシ、アミノ、モノ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、ジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、カルボキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、ヒドロキシメチル、 $C_1 - C_6$ アルコキシメチル、カルバモイル、モノ ($C_1 - C_6$ アルキル) カルバモイル、ジ ($C_1 - C_6$ アルキル) カルバモイルまたはヒドロキシイミノで任意に置換されていてもよい、飽和の単環式 N - 複素環を形成する請求項 1 0 に記載の 抗菌剤組成物。

【請求項 1 3】 R_5 および R_6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換または非置換の 1 ピロリジニル、ピペリジン 1 イル、1 ピペラジニル、ヘキサヒドロ 1 ピリダジニル、モルホリン 4 イル、テトラヒドロ - 1,4 - チアジン 4 イル、テトラヒドロ - 1,4 - チアジン 4 イル 1 オキシド、テトラヒドロ - 1,4 - チアジン 4 イル 1,1 - ジオキシド、チアゾリジン 3 イル、ヘキサヒドロアジピノまたはオクタヒドロアゾシノ環

1,4 - ジオキサ 8 アザスピロ [4,5] デカン 8 イル、ヘキサヒドロ 3 (メチルカルバモイル) 2 ピリダジニル、ヘキサヒドロ 1 (ベンジロキシカルボニル) 2 ピリダジニル、5,5 - ジメチル 4 メチルカルバモイル - チアゾリジン 3 イルまたは 5,5 ジメチル 4 プロピルカルバモイル - チアゾリジン 3 イル環を形成する、請求項 1 0 に記載の 抗菌剤組成物。

【請求項 1 4】 R_7 が水素、または基 $R_{20}C(0) -$ [式中、 R_{20} は ($C_1 - C_6$) アルキル基である] である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の 抗菌剤組成物。

【請求項 1 5】 R_7 が基 $R_{20}C(0) -$ (式中、 R_{20} はメチルまたはエチルである) である請求項 1 4 に記載の 抗菌剤組成物。

【請求項 1 6】 化合物が、 N^1 (1S ジメチルカルバモイル - 2,2 - ジメチル 1 プロピル) N^4 ヒドロキシ 2R ブチル - スクシニアミド、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 1 4 に記載の 抗菌剤組成物。

【請求項 1 7】 請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物の抗菌剤としての有効な投与量を細菌感染にかかっている対象に投与することからなる、ヒト以外の哺乳動物における細菌感染の治療方法。